



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA – CAMPUS I
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA - BACHARELADO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, AVALIAÇÕES *IN SILICO* E BIOLÓGICA DO
TEREFTALATO DE BIS[(2-OXO-2-(FENILAMINA)] DE ETILA USANDO GARRAFAS
PET COMO MATÉRIA-PRIMA**

Priscila Santos Vieira de Lima

Orientador: Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho

João Pessoa – PB
2016



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA – CAMPUS I
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA - BACHARELADO

Priscila Santos Vieira de Lima

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, AVALIAÇÕES *IN SILICO* E BIOLÓGICA DO
TEREFTALATO DE BIS[(2-OXO-2-(FENILAMINA)] DE ETILA USANDO GARRAFAS
PET COMO MATÉRIA-PRIMA**

Trabalho de conclusão de curso, requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química, submetido ao curso de graduação em Química, da Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho

João Pessoa – PB
2016

Catálogo na publicação
Setor de Catalogação da Biblioteca Setorial do CCEN/UFPB

L732s Lima, Priscila Santos Vieira de.
Síntese, caracterização, avaliações *in silico* e biológica do Tereftalato de Bis[(2-OXO-2-(Fenilamina))] de etila usando garrafas pet como matéria-prima / Priscila Santos Vieira de Lima. – João Pessoa, 2017.
44 p. ; il. color

Monografia (Bacharelado em Química) – Universidade Federal da Paraíba.
Orientador(a): Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho.

1. PET. 2. Síntese. 3. *In silico*. 4. Antimicrobiana. I. Título.

UFPB/BS-CCEN

CDU 57 (043.2)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
COORDENAÇÃO DOS CURSOS DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Priscila Santos Vieira de Lima

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, AVALIAÇÃO *IN SILICO* E BIOLÓGICA DO
TEREFTALATO DE BIS(2-OXO-2-(FENILAMINA))ETILA USANDO GARRAFAS PET
COMO MATÉRIA-PRIMA

Monografia apresentada à COORDENAÇÃO DOS CURSOS DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA,
como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Data da defesa: 22 de Novembro de 2016.

Banca examinadora:


Prof. Dr. Petrólio Filgueiras de Athayde Filho


Profa. Dra. Gabriela Fehn Fiss


Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me sustentou até este momento, me dando saúde e forças para superar todas as dificuldades.

Aos meus pais, Elizete e José, à minha tia Elisabete e à minha irmã Pamela, que sempre me apoiaram, e nunca me deixaram desanimar, sempre me dando força e coragem para ultrapassar as barreiras.

A Genilson por toda paciência e apoio, principalmente durante esse término de curso, que não foi nada fácil, meu muito obrigada a você por nunca desistir de mim.

A Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho, por sua disponibilidade, paciência e atenção. Fico grata pela oportunidade de termos trabalhado juntos e espero que Deus o abençoe com ricas bênçãos.

Aos meus amigos Adriana, Adailton Neto, Bruno, Isabela, Welisson, Thalisson, Marília Gabriela, Tamires, Michelle e todos os outros colegas de pesquisa, principalmente a Helivaldo, por toda paciência e ajuda a mim oferecidas, agradeço a todos vocês que me acompanharam ao longo de todo o curso, sempre com palavras de incentivo e de apoio constante.

Aos mestres que durante todo o curso, cada um de sua forma, fizeram parte desta caminhada e contribuíram para a construção do que me tornei hoje.

*“A mente que se abre para uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original”
(Albert Einstein)*

*“ Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e os
seus planos serão bem-sucedidos”
(Provérbios 16:3)*

RESUMO

O uso de novas metodologias e matérias-primas na obtenção de novas drogas têm se tornado constante nos centros de pesquisas de todo o mundo. Produzir produtos mais eficazes e menos tóxicos tem despertado a ambição de muitos cientistas, e conseguir desenvolver uma produção que gere menos impacto ao meio ambiente é indispensável. Na visão de diminuir impactos causado pelo número de garrafas PET descartadas em locais indevidos, utilizaram-se as mesmas como matéria-prima na obtenção do ácido tereftálico através de uma reação de despolimerização. O presente trabalho relata a síntese e caracterização do composto derivado do ácido tereftálico, o qual foi obtido em três etapas: i) a reação de despolimerização do PET, ii) a acetilação das aminas aromáticas e, por fim iii) a obtenção do composto final através de uma substituição do tereftalato de potássio com a 2-cloro-N-fenilacetamida. A síntese mostrou-se ser simples e com bons rendimentos. Os compostos intermediários e o final foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de IV, RMN ^1H e ^{13}C . Realizou-se ainda uma investigação *in silico* e a avaliação antimicrobiana dos compostos, onde apresentaram uma ótima atividade antifúngica inibindo 6 espécies de *Candida* com CIM na faixa de 256 para o composto 2-cloro-N-fenilacetamida, e 512 para os compostos tereftalato de potássio e tereftalato de bis(2-oxo-2-(fenilamina))etila.

Palavras-chaves: PET; síntese; *in silico*; antimicrobiana.

ABSTRACT

The use of new methodologies and raw materials in the procurement of new drugs has become a constant in research centers around the world. Produce more effective and less toxic products has become the ambition of many scientists and to be able to develop a production that generate less impact to the environment is indispensable. In the view of reducing impacts caused by the numbers of PET bottles discarded in undue places, it was used as raw material to obtain the terephthalic acid through a depolymerization reaction. The present work reports the synthesis and characterization of the compound derived from this acid which was obtained in three steps: i) the depolymerization reaction of PET, ii) the acetylation of the aromatic amines and finally iii) obtaining the final compound through A substitution of potassium terephthalate with 2-chloro-N-phenylacetamide. The synthesis has shown to be simple and in good yields, intermediate and final compounds were characterized by IR, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic techniques. An *in silico* investigation and antimicrobial evaluation of the compounds were carried out, where they showed an excellent antifungal activity, inhibiting six of the six *Candida* species with MIC in the range of 256 for 2-chloro-N-phenylacetamide and 512 for potassium terephthalate compounds and bis (2-oxo-2-(phenylamine)) ethyl terephthalate.

Keywords: PET; synthesis; *in silico*; antimicrobial.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do Tereftalato de polietileno	16
Figura 2. 5,5'-(1,4-fenileno)-bis(1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona).....	20
Figura 3. (a) 5,5'-(1,4-fenileno)-bis(1H-1,2,4-triazol-3-tiol) e seus derivados (b-c).....	20
Figura 4. Espectro de Infravermelho do tereftalato de potássio	29
Figura 5. Espectro de RMN ¹ H do tereftalato de potássio	30
Figura 6. Espectro do RMN ¹ H do 2-cloro-N-fenilacetamida	33
Figura 7. Espectro de RMN ¹³ C da 2-cloro-N-acetamida	34
Figura 8. Espectro de infravermelho do 2-cloro-N-fenilacetamida	35
Figura 9. Espectro de Infravermelho Do Tereftalato de Bis[(2-Oxo-2-(Fenilamina)] de Etila (6) ..	37
Figura 10. Composto derivado do ácido tereftálico	36
Figura 11. Espectro de RMN ¹ H do Tereftalato de bis[(2-oxo-2-(fenilamina)] de etila.....	38
Figura 12. Termograma obtido por DSC do Tereftalato de Bis[(2-Oxo-2-(Fenilamina)] de Etila ...	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Exemplos de polímeros de adição comuns.....	15
Tabela 2. Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (D_2O) do tereftalato de potássio. Os deslocamentos químicos estão em (ppm)	30
Tabela 3 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de 2-cloro-N-acetamida. Os deslocamentos químicos estão em (ppm)	33
Tabela 4. Dados dos espectros de RMN ^1H (60 MHz) em (DMSO) do tereftalato de Bis[(2-oxo-2(fenilamina)] de etila. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).....	38
Tabela 5. Comportamento térmico do Tereftalato de bis(2-oxo-2-(fenilamina)) (6) por DSC	39
Tabela 6. Resultados da avaliação da CIM ($\mu\text{g/mL}$) dos compostos (2), (5) e (6) - Técnica de microdiluição	40
Tabela 7. Estudo in silico dos compostos (2), (5) e (6)	41

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reação do ácido tereftálico com etilenoglicol*	16
Esquema 2. Decomposição química do PET por hidrólise	16
Esquema 3. Decomposição química do PET por glicólise	17
Esquema 4. Decomposição química do PET por metanólise.....	17
Esquema 5. Decomposição química do PET por aminólise	17
Esquema 6. Síntese dos compostos 5,5'-(1,4-fenileno)-bis(1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tione); (a) 5,5'-(1,4-fenileno)-bis(1H-1,2,4-triazol-3-tiol) e seus derivados (b-c)	21
Esquema 7. Obtenção do (N'1E,N'4E)-N'1,N'4-bis(piridin-2-ilmetileno)tereftalohidrazina	21
Esquema 8. Obtenção do Complexo de Cu(II)	22
Esquema 9. Análise retrossintética	27
Esquema 10. Rota sintética	28
Esquema 11. Reação de despolimerização	29
Esquema 12. Obtenção do cloreto de 2-cloroacetila.....	31
Esquema 13 - Mecanismo da obtenção do cloreto de 2-cloroacetila.....	31
Esquema 14- Reação da obtenção da 2-cloro-N-fenilacetamida	32
Esquema 15 - Mecanismo da reação da formação da 2-cloro-N-fenilacetamida.....	32
Esquema 16 - Reação da obtenção do Tereftalato de bis(2-oxo-2-(fenilamina)) de etila.....	36
Esquema 17 - Mecanismo da obtenção do composto tereftalato de bis[(2-oxo-2-(fenilamina)] de etila	36

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	14
2.1. Objetivo Geral	
2.2. Objetivos Específicos	
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
3.1. Polimerizações: as reações que levam à formação dos plásticos	15
3.2. Politereftalato de Etileno – (PET)	17
3.3. Ácido Tereftálico	19
4. METODOLOGIA	23
4.1. Materiais	23
4.2. Sínteses	23
4.2.1. Obtenção do tereftalato de potássio (2) por despolimerização do PET	23
4.2.2. Procedimento geral da obtenção da 2-cloro-N-fenilacetamida	24
4.2.3. Procedimento de obtenção do derivado do ácido tereftálico	24
4.3. Atividade biológica	25
4.3.1. Produtos submetidos	25
4.3.2. Microorganismos	25
4.3.3. Avaliação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)	25
5. RESULTADOS	27
5.1. Estratégia Estrutural	27
5.2. Sínteses	28
5.3. Síntese e caracterização dos compostos intermediários	28
5.3.1. Obtenção do tereftalato de potássio (2)	28
5.3.2. Obtenção do cloreto de 2-cloroacetila	31
5.3.3. Síntese e caracterização da 2-cloro-N-fenilacetamida	31
5.4. Síntese e caracterização do composto final	35
5.4.1. Síntese e caracterização do tereftalato de bis(2-oxo-2-fenilamina) de etila	35
5.5. Estudo do tereftalato de bis(2-oxo-2-fenilamina) de etila por Calorimetria diferencial de varredura (DSC)	38
5.6. Avaliação da atividade biológica	39
5.7. Avaliação <i>in silico</i>	40
6. CONCLUSÃO	42
6.1. Perspectivas	42
REFERÊNCIAS	43

1. INTRODUÇÃO

O uso contínuo ou inadequado de antibióticos vem promovendo cada vez mais o surgimento de “Bactérias Multidroga-Resistentes”. As bactérias desenvolvem diferentes mecanismos de resistência para inibir a ação dos antibióticos. Os tipos de resistência aos antibióticos (LORIAN *et al*, 1986; SARTORATTO *et al*, 2004; MADIGAN *et al*, 2004) podem ser classificados em quatro categorias principais: inativação enzimática ou modificação da molécula ativa; modificação ou proteção do antibiótico alvo; acesso limitado de antibióticos e efluxo ativo de antibióticos.

Assim, o progresso de pesquisas para a criação de novas drogas tem se tornado uma “batalha árdua” para combater as bactérias, com o objetivo de inibir ou ao menos diminuir a resistência das mesmas. O desenvolvimento de novas drogas envolve alterações estruturais baseadas na existência de receptores celulares, com conformações específicas capazes de desencadear os processos fisiológicos que conduzem as respostas biológicas (MURRAY *et al*, 1994; DUFFY *et al*, 1999). Estas modificações na estrutura química de uma molécula podem alterar significativamente suas propriedades físicas, químicas e biológicas, e desta forma, o mecanismo de ação em nível molecular.

No que diz respeito ao meio ambiente, atualmente as garrafas PET de pós-consumo são consideradas um grande problema ambiental, pois apesar de possuírem diversas aplicações, ainda temos que 45% do total produzido não é reaproveitado (ALVES *et al.*, 2012). Então, o problema da poluição gerada pela garrafa PET tem despertado grande preocupação e, junto aos fatores econômicos como o preço do petróleo, estimulam o desenvolvimento da sua reciclagem (DI SOUZA *et al.*, 2008). Investir na reciclagem do PET de pós-consumo, reciclagem secundária à quaternária, tem se destacado em relação à reciclagem apenas das garrafas que apresentam defeito de fabricação, reciclagem primária, e isto tem motivado muitos estudos na área.

A utilização do ácido tereftálico, provindo da reação de despolimerização do PET de pós-consumo, para diversas aplicações, já existe na literatura e possui resultados bastante satisfatórios, verificando que há eficiência neste tipo de reação, mostrando o potencial de que novos produtos podem surgir com o avanço de pesquisas, oferecendo um baixo custo, pois a matéria-prima é abrangente e o principal seria a contribuição na diminuição do impacto ao meio ambiente.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo sintetizar um derivado do ácido tereftálico, utilizando garrafas PET de pós-consumo como fonte de matéria-prima, caracterizar a estrutura química e fazer a avaliação de suas potencialidades farmacológicas como agente antibacteriano e antifúngico.

2.2 Objetivos Específicos

- Realizar a síntese reversa do PET para sintetizar compostos derivados;
- Sintetizar uma amida derivada do ácido 2-cloro acético e acoplar aos derivados de PET;
- Caracterizar os compostos através das técnicas espectroscópicas de Infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C ;
- Avaliar a atividade biológica (antifúngica e antibacteriana) frente aos compostos obtidos;
- Avaliar o potencial teórico dos compostos sintetizados através do estudo *in silico*;
- Realizar estudos de decomposição térmica e observar as transições de fases por Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) do derivado do ácido tereftálico.

3. FUNDAÇÃO TEÓRICA

3.1 Polimerizações: As Reações que Levam à Formação dos Plásticos

As reações que levam à formação dos plásticos são chamadas polimerizações. Uma polimerização é uma transformação química nas quais moléculas pequenas, denominados monômeros, juntam-se para formar moléculas gigantes, as macromoléculas. Logo, estas macromoléculas formam os chamados polímeros (ATKINS, 2011).

Os polímeros são feitos por dois tipos principais de reações, as reações de adição e as reações de condensação. O tipo de reação utilizado depende dos grupos funcionais existentes nos materiais de partida (ATKINS, 2011). Lembrando que para uma reação de polimerização acontecer é necessário que os compostos de partida, os monômeros, tenham dois pontos reativos, ou seja, possuam no mínimo funcionalidade igual a dois.

No processo de polimerização por adição, os alquenos podem reagir entre si para formar longas cadeias em um processo chamado polimerização por adição, onde o monômero torna-se uma unidade repetitiva produzindo assim, a cadeia do polímero. A **tabela 1** mostra alguns exemplos de polímeros de adição comuns:

Tabela 1 - Exemplos de polímeros de adição comuns

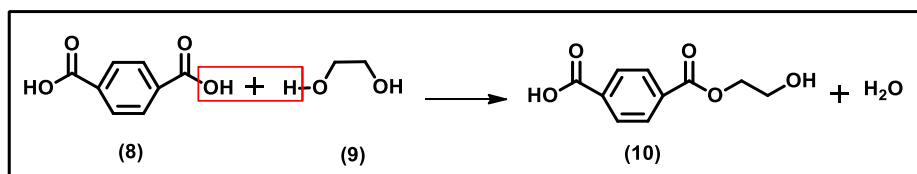
Nome do monômero	Nome comum do polímero
Eteno	Polietileno
Cloreto de vinila	Cloreto de polivinila
Estireno	Poliestireno
Acrilonitrila	Acrilan
Propeno	Polipropileno
Metacrilato de metila	Lucita
Tetrafluoro-eteno	Teflon

Fonte: ATKINS, Princípios de química, 5ed.

No processo de polimerização por condensação, os polímeros obtidos por condensação, os monômeros se ligam por reações de condensação, como as usadas para a formação de ésteres ou amidas. Os polímeros formados são chamados de poliésteres, pois são formados a partir da ligação de monômeros com grupos carboxilas com grupos hidroxila de outra molécula. Um exemplo de

polímero obtido por condensação é o PET (tereftalato de polietileno), o **Esquema 1** mostra a primeira condensação para obtenção do PET:

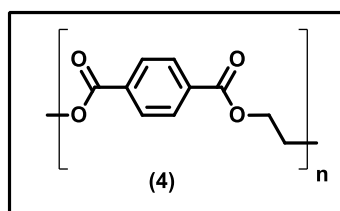
Esquema 1. Reação do ácido tereftálico com etilenoglicol*



*Funcionalidade igual a dois.

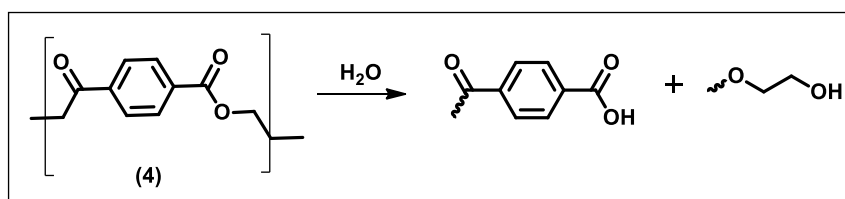
Por exemplo, na reação acima uma nova molécula de etilenoglicol (9) pode ligar-se ao grupo carboxila, à esquerda do produto, e outra molécula de ácido tereftálico (8), ao grupo hidroxila, à direita. Assim o polímero “cresce” em ambas as extremidades, ocorrendo a formação do polímero PET (4), onde um novo grupo funcional (um éster) é formado e há a eliminação de uma molécula de água.

Figura 1. Estrutura do Tereftalato de polietileno

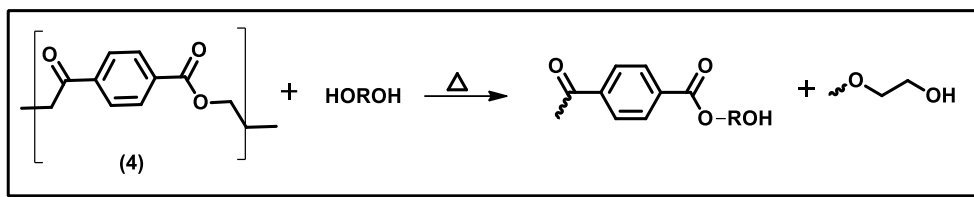


A decomposição química do PET (reciclagem terciária) se fundamenta na reversibilidade da reação de polimerização e pode ser feita pelos processos químicos de hidrólise, glicólise, metanólise e aminólise, podendo ser catalisada por ácidos, bases, ou catalisadores neutros (DI SOUZA *et al.*, 2008). Os esquemas de 1 a 4 mostram cada um desses processos químicos (SPYCHAJ, T.).

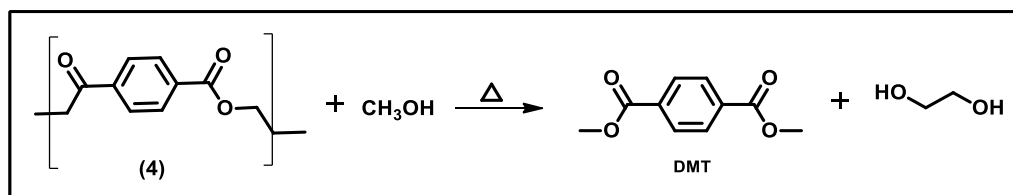
Esquema 2. Decomposição química do PET por hidrólise



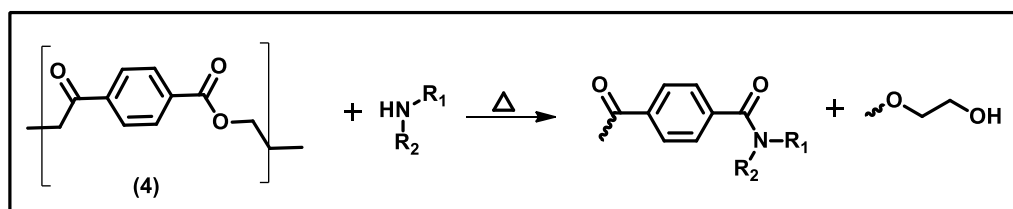
Esquema 3. Decomposição química do PET por glicólise



Esquema 4. Decomposição química do PET por metanólise



Esquema 5. Decomposição química do PET por aminólise



3.2 Politereftalato de Etileno (PET)

O politereftalato de etileno, mais conhecido pela sigla PET é um polímero termoplástico com estrutura parcialmente alifática, aromática e semicristalino. Por ser um material termoplástico, significa que ele pode ser reprocessado diversas vezes pelo mesmo ou por outro processo de transformação e, quando aquecidos a temperaturas adequadas, esses plásticos amolecem, fundem e podem ser novamente moldados. Ele é também o membro comercialmente mais importante da família dos poliésteres (KARAGIANNIDIS *et al.*, 2008).

A primeira amostra desse material foi desenvolvida pelos químicos ingleses Whinfield e Dickson em 1941. As pesquisas que levaram à produção em larga escala do poliéster começaram somente após a Segunda Guerra, nos anos 50, em laboratórios na Europa e EUA.

O PET tem algumas vantagens em relação aos demais termoplásticos, as quais justificam sua grande e crescente utilização, que são: excelente estabilidade térmica, facilidade de processamento, alta resistência química, alta estabilidade hidrolítica (devido à presença de anéis aromáticos), propriedades mecânicas atrativas a altas temperaturas, leveza, aparência nobre (brilho e

transparência) e baixo custo de produção (ROMÃO *et al.*, 2009). O tereftalato de polietileno é um poliéster com boa performance de design e facilidade de moldagem, que proporciona alta resistência mecânica (impactos) e química além de ter barreiras para gases e odores.

A introdução da embalagem de PET (polietileno tereftalato) no Brasil, em 1988, além de trazer as indiscutíveis vantagens ao consumidor trouxe também o desafio de sua reciclagem, que nos fez despertar para a questão do tratamento dos milhares de toneladas de lixo descartados diariamente em todo Brasil.

O **Gráfico 1** expressa a quantidade (em Ktons) de garrafas PET utilizadas no Brasil no período de 2000 a 2011 e faz uma estimativa da quantidade utilizada nos anos de 2014 e 2016, anos em que o Brasil sediou a Copa do mundo de futebol e as Olimpíadas.

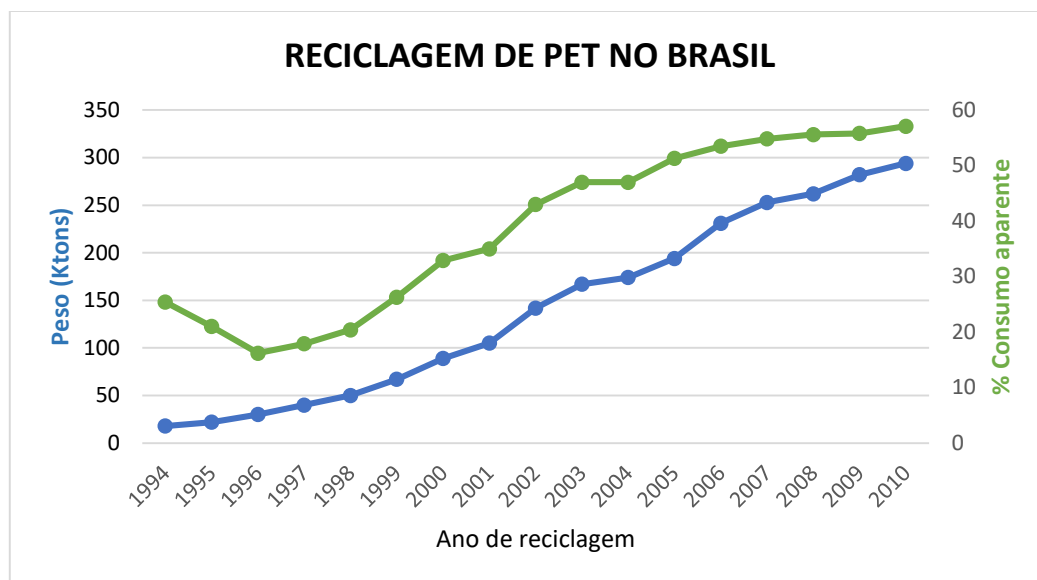
Gráfico 1- Consumo em Ktons de PET no Brasil



Fonte: ABIPET e Petroquímica Suape. *Valores estimados

Em contrapartida, o Brasil é considerado um dos países em que mais se recicla PET. O Gráfico 2 expressa a quantidade em peso de garrafas PET recicladas relacionadas ao percentual de consumo aparente no intervalo entre os anos de 1994 e 2010.

Gráfico 2- Reciclagem versus %Consumo aparente de PET no Brasil



Fonte: ABIPET

O **gráfico 2**, publicado pela ABIPET (Associação Brasileira da Indústria do PET), mostra que a porcentagem de garrafas recicladas ainda não sana a quantidade de PETs utilizadas pela população, onde o percentual de reciclagem não acompanhou os números de consumo de garrafas neste intervalo de tempo, entre 2000 e 2010. Nos anos de 2003 e 2004, o crescimento em Ktons não sofreu alteração (em números) considerável. Assim, se pode entender que novos usos para o PET de garrafas de pós-consumo é de fundamental importância para a diminuição da poluição ambiental.

Atualmente o mercado de PET, garrafas de pós-consumo no Brasil é destinado para produção de cordas (multifilamento), fios de costura (monofilamento) e cerdas de vassouras e escovas. Outros usos são: moldagem de autopeças, lâminas para termoformadores, garrafas de detergentes, mantas não tecidas e carpetes (CEMPRE,1998).

Dar novos fins para os milhares de garrafas utilizadas no dia-a-dia é de grande importância para despoluir o meio ambiente, fazer a reciclagem das garrafas PET de pós consumo ajuda a economia e o meio ambiente, pois desta forma os impactos ambientais podem ser reduzidos de maneira significativa.

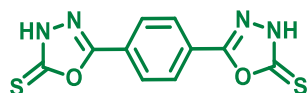
3.3 Derivados do ácido tereftálico: atividades e demais aplicações

O ácido tereftálico é um sólido incolor que se destaca por ser um importante monômero, onde é utilizado como precursor na produção do PET. Este ácido é insolúvel em água, clorofórmio,

álcool, éteres, ácido acético, entre outros. A caracterização do ácido tereftálico, assim como o seu grau de pureza, pode ser averiguado a partir de cromatografia em fase gasosa e espectroscopia na região do infravermelho (SILVA, 2012). Ele é significativamente menos solúvel no ácido acético que qualquer um dos seus intermediários, podendo ser separado diretamente após a oxidação apenas por filtração ou centrifugação. Compostos do ácido tereftálico possuem algumas aplicações como: quimiosensores, compostos bioativos, aplicações em dispositivos magnéticos, entre outras.

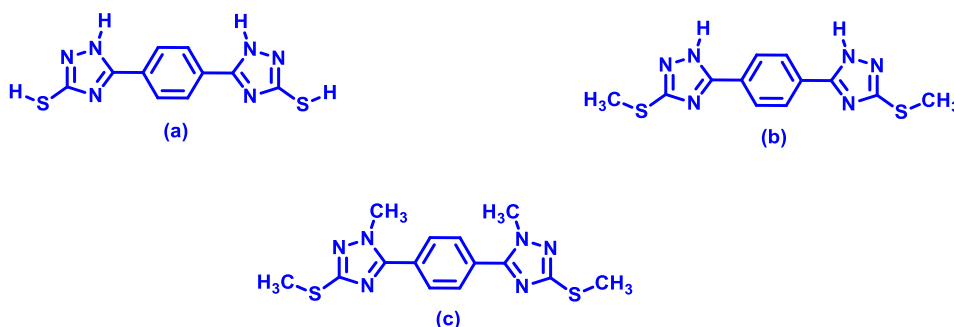
O composto 5,5'-(1,4-fenileno)-bis(1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tione) (**figura 2**) sintetizado a partir de ácido tereftálico e testado “*in vitro*” contra *E. faecalis* e *E. coli*, foi comparado com antibióticos conhecidos cefalosporina e gentamicina. O composto mostrou um efeito biológico intermediário sobre *E. faecalis* e *E. coli*. (OTHMAN, A, 2014).

Figura 2. 5,5'-(1,4-fenileno)-bis(1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tione)



O composto 5,5'-(1,4-fenileno)-bis(1H-1,2,4-triazol-3-íol) (**a**) (**figura 3**) e seus derivados (**b-c**) foram sintetizados a partir de ácido tereftálico e testados *in vitro* contra *P. aeruginosa* e *E. coli* e comparados com antibióticos conhecidos cefalosporina e gentamicina.

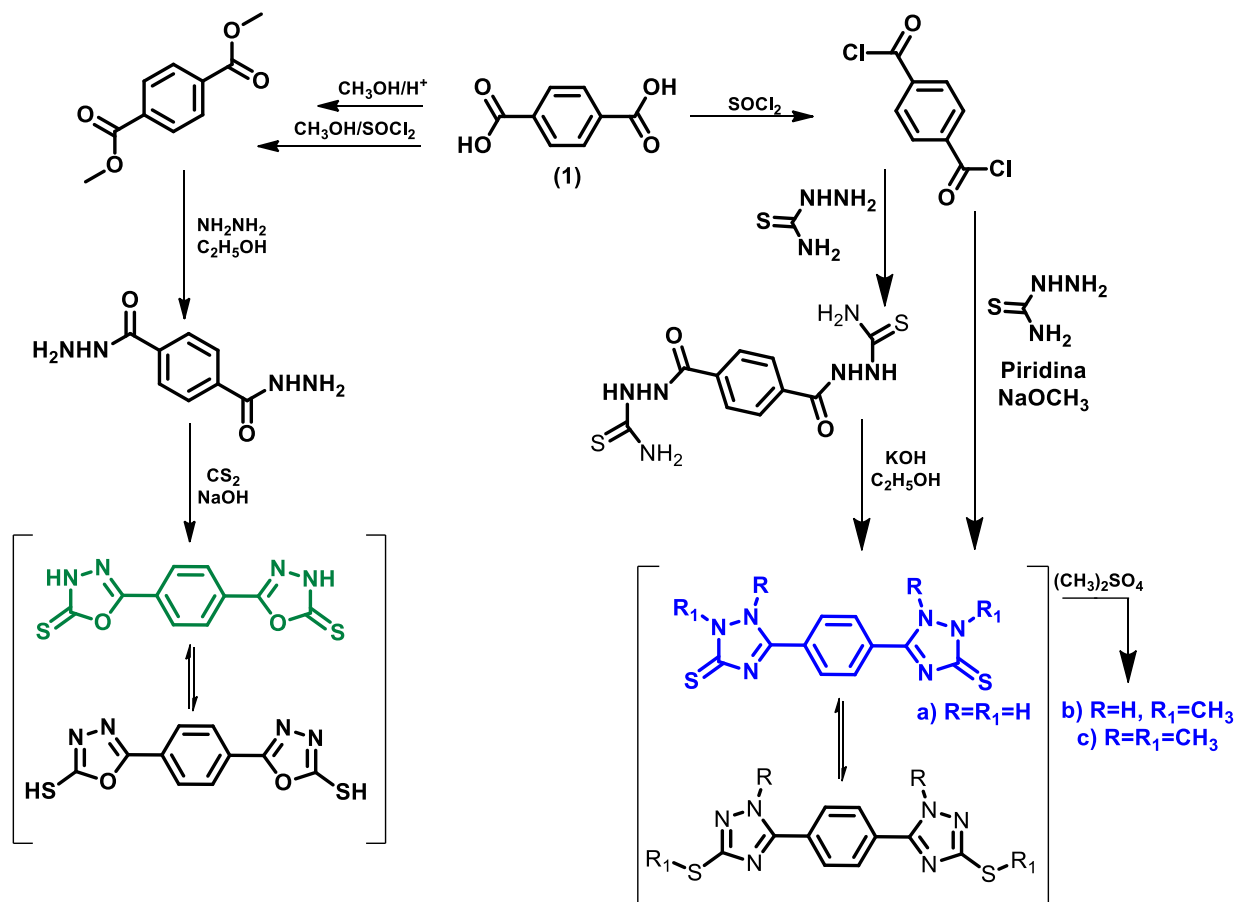
Figura 3. (a) 5,5'-(1,4-fenileno)-bis(1H-1,2,4-triazol-3-íol) e seus derivados (b-c)



O triazol (**a**) exibiu um efeito intermediário sobre *P. aeruginosa*, enquanto que o metil triazol (**b**) apresentou um efeito sobre as mesmas bactérias. O efeito mais elevado foi observado por dimetil triazol (**c**) sobre *E. coli* na concentração mais baixa (OTHMAN, A, 2014).

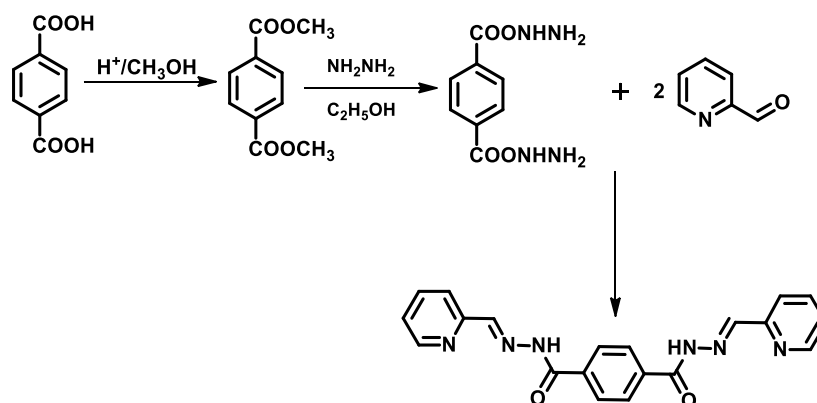
O **Esquema 6** mostra a rota sintética para a obtenção dos compostos da figura 3 acima, utilizados para avaliar potencialidades antibacterianas.

Esquema 6. Síntese dos compostos 5,5'-(1,4-fenileno)-bis(1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tione); (a) 5,5'-(1,4-fenileno)-bis(1H-1,2,4-triazol-3-tiol) e seus derivados (b-c)



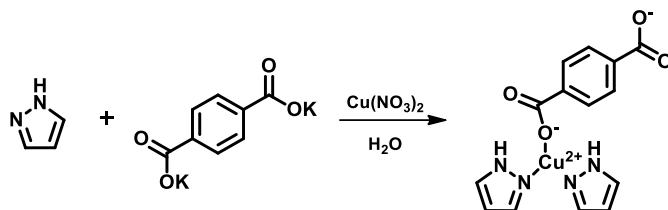
Um novo quimiosensor colorimétrico baseado em ácido tereftálico e aldeído piridínico foi projetado para detectar os íons $\text{Cu}^{2+}/\text{F}^-$ em soluções aquosas e DMSO a pH fisiológico (MURUGAN, *et al*, 2016), a rota de obtenção do composto e mostrado no **esquema 7**.

Esquema 7. Obtenção do (N'1E,N'4E)-N'1,N'4-bis(piridin-2-ilmetileno)tereftalohidrazina



Alguns compostos de Cu (II) propostos por Chang Seop Hong (2004) foram utilizados em estudos voltados para uma investigação da natureza magnética, com perspectivas de aplicações posteriores em dispositivos móveis (HONG, C. S., 2004).

Esquema 8. Obtenção do Complexo de Cu(II)



4. METODOLOGIA

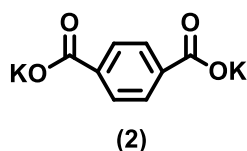
4.1 Materiais

Todos os reagentes e solventes utilizados foram adquiridos na Sigma-Aldrich. Os espectros na região de Infravermelho (IV) foram obtidos no espectrômetro FTIR modelo IRPrestige-21, do fabricante Shimadzu, utilizando-se pastilhas de KBr. Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos no aparelho Oxford NMR200 da marca Varian (200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C). Tetrametilsilano (TMS) foi usado como padrão interno e clorofórmio (CDCl_3) e dimetilsulfóxido ($\text{DMSO}-d_6$), ambos deuterados, foram usados como solvente. Os deslocamentos químicos (δ) foram medidos em unidades de parte por milhão (ppm). As multiplicidades das bandas em RMN ^1H foram indicadas segundo as convenções: s – singleto, sl – singleto largo; d – dubleto, dd – duplo dubleto, dl- dubleto largo, t – tripleto, dt – duplo tripleto, q – quarteto, sept – septeto e m – multipeto.

4.2 Sínteses

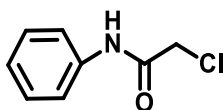
A metodologia empregada para a síntese do novo composto derivado do PET envolve as seguintes etapas de reações, como segue:

4.2.1 Obtenção do Tereftalato de Potássio (2) por Despolimerização do PET



Em um balão volumétrico de 250mL, foi adicionado 55g do PET (4), garrafas incolores em pedaços, previamente cortado, 335mL álcool amílico (p.e. 130°C) e 96,8g de hidróxido de potássio (KOH). A mistura foi colocada em refluxo por 90 minutos. Após o seu resfriamento, a solução foi filtrada e realizou-se uma extração do filtrado utilizando água destilada. A parte extraída foi adicionada num balão e colocada no rotoevaporador. O produto obtido foi o sal do PET, sal tereftalato de potássio (2). Rendimento: 90%. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,80 (s, 4H), 4,76 (s, 4H). IV (KBr): ν/cm^{-1} 1573, 1384 (C=O), 3130 e 2888 (C-H_{Ar}), 744, 1946 (=C-H_{Ar}).

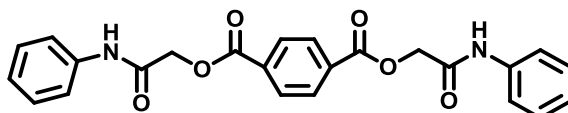
4.2.2 Procedimento de obtenção da 2-cloro-N-fenilacetamida



(5)

Em um balão de 50 mL contendo 20 mL de diclorometano foi adicionado anilina (0,02mol) juntamente com a trietilamina (0,024 mol) a 0°C. Em seguida adicionou-se lentamente cloreto de 2-cloroacetila (0,024 mol) e a mistura reacional foi deixada em agitação vigorosa por vinte horas a temperatura ambiente. Após este tempo, concentrou-se a mistura à pressão reduzida e o resíduo foi lavado com água destilada gelada. O precipitado formado foi filtrado e, em seguida, recristalizado com etanol. Rendimento: 93 %, p.f. 133 – 135 °C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 4.16 (s, 2H, CH₂), 7.15 (t, 1H, CH_{Ar}), 7.33 (t, 2H, CH_{Ar}), 7.52 (d, 2H, CH_{Ar}) 8.28 (s, 1H, NH). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 164.01, 136.77, 129.22, 125.35, 120.27, 43.00. IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3267, 3205, 3143 (NH), 3098, 3049 (CH_{Ar}), 2947, 2862 (CH_{Alif}), 1672 (C = O), 1604, 1496 (C = C_{Ar}), 1290, 1250 (C – Cl), 1078, 858 (CH_{Ar}), 750 (NH), 557, 499 (C – C_{Ar}).

4.2.3 Procedimento de obtenção do Tereftalato de bis(2-oxo-2-(fenilamina))etila (6)



(6)

Em um balão de 50 mL, uma mistura de tereftalato de potássio (**2**) (0,00123 mol), 2-cloro-N-fenilacetamidas (**5**) (0,00247 mol) em 10 mL de DMF foi refluxada durante 24 horas em uma temperatura de 100 °C. Depois do término da reação, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e adicionou-se água gelada. O precipitado obtido foi filtrado, lavado com água e seco. O produto foi recristalizado em DMF/água (1:1). Rendimento: 68%. p.f. 270°C. RMN ¹H (60 MHz, DMSO): δ 7,28-6,90 (m, 10H, Ar amida), 7,95 (s, 4H, Ar/PET), 10,01 (s, 2H, NH), 4,72 (s, 4H, CH₂). IV (KBr): ν/cm⁻¹: 3267 (N-H), 3064 (C-H_{Ar}), 2958 (C-H_{Alif}), 1732 (C = O, éster), 1668 (C=O, amida), 1598, 1446 (C = C_{Ar}), 1238, 1203, 1101 (C-O), 1441 (N-H, amidas secundárias), 761, 734, 715, 690 (C-H_{Ar}).

4.3 ATIVIDADE BIOLÓGICA

As análises da atividade biológica foram realizadas no Laboratório de Micologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal da Paraíba, sob a coordenação da Prof.^a Edeltrudes de Oliveira Lima.

4.3.1 Produtos Submetidos

Os produtos submetidos aos ensaios biológicos foram: compostos **2**, **5** e **6**. Os mesmos foram devidamente solubilizados em dimetil-sulfóxido (DMSO) numa proporção de até 10 % e tween 80 a 0,02%. Em seguida, foi completado com água destilada esterilizada (q.s.p. 3mL) para obter uma emulsão na concentração inicial de 1024 µg/mL (CLEELAND; SQUIRES, 1991; NASCIMENTO et al., 2007; PEREIRA et al., 2014).

4.3.2 Microorganismos

Para os ensaios de atividade biológica dos produtos testes, foram utilizadas as seguintes cepas:

- **Bactérias:** *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *S. epidermidis* ATCC- 12228 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-9027.
- **Leveduras:** *Candida albicans* : ATCC-60193, LM-111; *Candida tropicalis*: ATCC-13803, LM-36, *Candida parapsilosis*: LM-4, LM-9.

As cepas pertencem a MICOTECA do Laboratório de Micologia, Departamento de Ciências Farmacêuticas (DCF), Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal da Paraíba. Todas as cepas foram mantidas em ASD e BHI à temperatura de 4 °C. Foram utilizados para os ensaios, repiques de 24-48 horas em ASD/ABHI, incubados a 35 ± 2 °C.

4.3.3 Avaliação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

Os ensaios de atividade antimicrobiana foram realizados conforme os protocolos de Cleeland; Squires (1991) e NCCLS/CLSI (2002). A determinação da CIM das substâncias sobre

cepas fúngicas e bacterianas foram realizadas através da técnica da microdiluição em caldo em placa para cultura de células (TPP/ SWITZERLAND/EUROPA) contendo 96 poços. Inicialmente, foram distribuídos 100 µL de RPMI/BHI duplamente concentrado nos orifícios das placas de microdiluição. Em seguida, 100 µL da emulsão dos produtos teste duplamente concentrado foi dispensada nas cavidades da primeira linha da placa. E por meio de uma diluição seriada a uma razão de dois, foi obtida concentrações de 1024 µg/mL até 32 µg/mL. Por fim, foi adicionado 10 µL das suspensões das cepas de leveduras e de bactérias nas cavidades, onde cada coluna da placa refere-se, especificamente, a uma cepa. Paralelamente, foram realizados os controles: micro-organismos (RPMI+leveduras/ BHI+ bactérias), meio de cultura (RPMI/CBHI) e droga padrão (RPMI+ inóculo fúngico+ nistatina 100UI) / (BHI+ inóculo bacteriano+ cloranfenicol 100ug/mL). As placas preparadas e assepticamente fechadas e submetidas à incubação numa temperatura de 35 ± 2 °C por 24- 48 horas. A CIM foi definida como a menor concentração do produto, capaz de produzir inibição visível sobre o crescimento fúngico/ bacteriano verificado nos orifícios, quando em comparação com seu controle. O resultado foi expresso pela média aritmética das CIM's obtidas no ensaio realizado em duplicata.

A atividade antimicrobiana dos produtos foi interpretada e considerada como ativa ou inativa, conforme os seguintes critérios: 50-500 µg/mL= forte/ótima atividade; 600-1500 µg/mL= moderada atividade; > acima de 1500 µg/mL=fraca atividade ou produto inativo (HOLETZ et al., 2002; SARTORATTO et al., 2004; HOUGHTON et al., 2007).

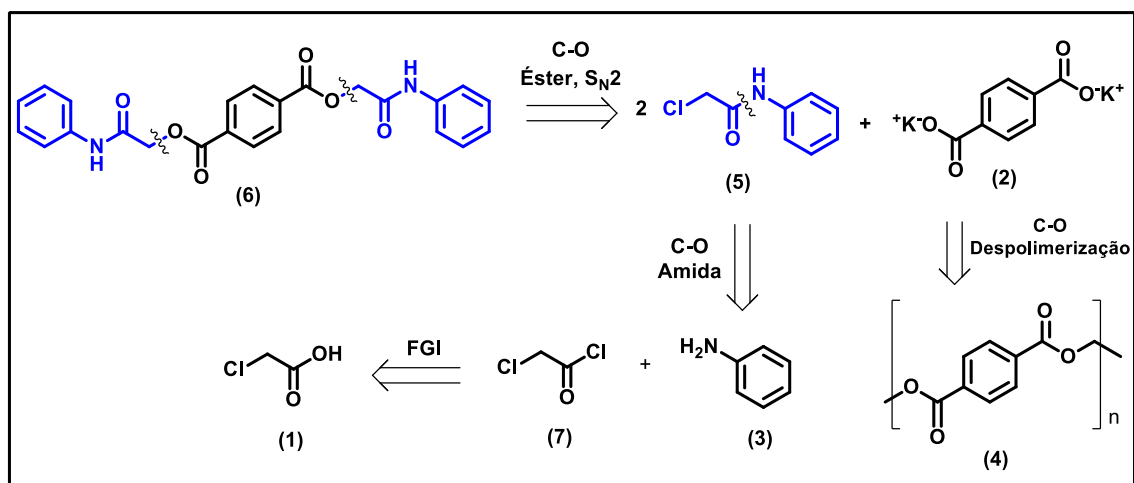
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo, será descrita sobre a estratégia sintética utilizada para a síntese da molécula alvo, bem como a caracterização estrutural, a análise de DSC, uma breve discussão sobre os resultados da atividade antimicrobiana e dos estudos *in silico* dos parâmetros ADME-Tox.

5.1 Estratégia Estrutural

Com o intuito de se obter novas substâncias, com substratos de fácil obtenção e de baixo custo e que possam poder para combater diversas patologias, neste trabalho é apresentada a síntese de uma molécula derivada do ácido tereftálico, usando como a matéria-prima as garrafas de PET pós-consumo com o intuito de diminuir os resíduos no meio ambiente. O **Esquema 9** mostra uma análise retrossintética para o Tereftalato de bis(2-oxo-2-(fenilamina))etila.

Esquema 9. Análise retrossintética

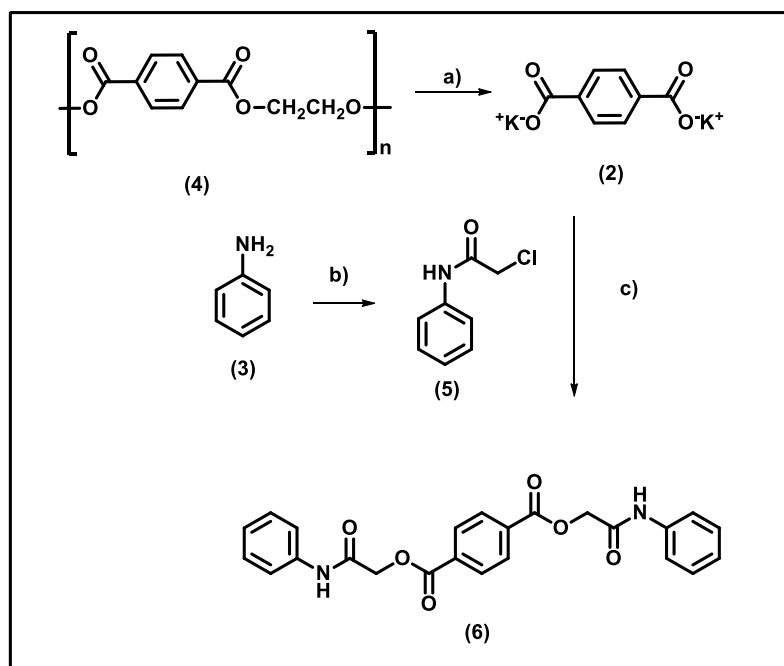


A primeira desconexão baseia-se numa substituição S_N2 onde o oxigênio nucleofílico do tereftalato de potássio reage com o 2-cloro-N-fenilacetamida para a obtenção do composto (6). Esta reação é similar à síntese de Williamson. O composto (5) é obtido a partir de uma N-acetilação da anilina (3) com o cloreto de 2-cloroacetila (7), onde o cloreto é obtido a partir da reação do ácido 2-cloroacético (1) com o cloreto de tionila. O tereftalato de potássio (2) é obtido a partir de uma despolimerização do PET (4) com uma solução alcoólica alcalina, usando como matéria-prima as garrafas de PET.

5.2 Sínteses

O **Esquema 10** mostra o caminho sintético seguido para a preparação dos compostos intermediários e final. As sínteses de cada uma das etapas serão discutidas ao longo desta seção.

Esquema 10. Rota sintética



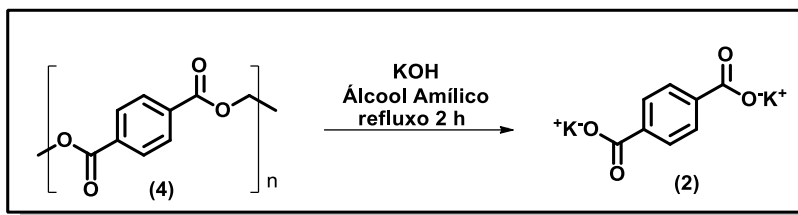
Condições e reagentes: a) KOH, Álcool Amílico, refluxo, 90 min; b) Cloreto de 2-cloroacetila, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 20 horas; c) 2-cloro-N-fenilacetamida, KI(cat), DMF, 100 °C, 24 horas.

5.3 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS

5.3.1 Obtenção do Tereftalato de Potássio (2)

O uso das garrafas PET como matéria-prima para a obtenção da porção do ácido tereftálico como núcleo de uma substância é uma forma de reciclagem para a pesquisa, uma vez que o aumento destes resíduos nos últimos anos vem aumentando. A obtenção dessa porção foi feita a partir da reação de despolimerização por hidrólise das garrafas PET (**Esquema 11**). A reação é obtida com rendimentos excelentes.

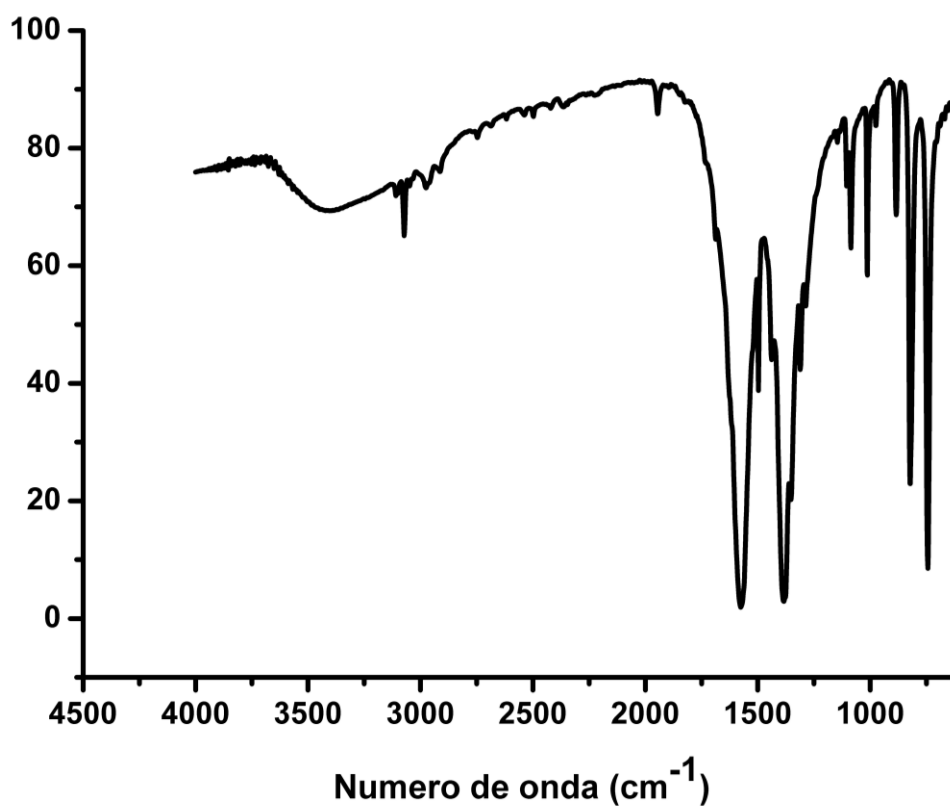
Esquema 11. Reação de despolimerização



O tereftalato de potássio (2) foi caracterizado pelas técnicas espectroscópicas de infravermelho e ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H obtidos em (D_2O , 200 MHz).

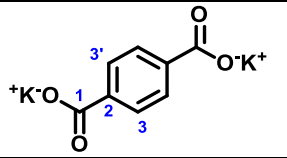
O espectro de infravermelho (**Figura 4**) apresentam bandas de absorções que são características para a elucidação de sua estrutura e a confirmação de sua formação. As principais bandas de absorções observadas neste composto são: estiramento de $\text{C}=\text{O}$ do carboxilato, estiramento de $\text{C}-\text{H}$ de sp^2 . Na região de 1573 e 1384 cm^{-1} , temos estiramento simétrico e assimétrico do grupo carboxilato. Na região de 3130 cm^{-1} estiramento de $\text{C}-\text{H}$ sp^2 de anel aromático e em 744 cm^{-1} estiramento de $=\text{C}-\text{H}$ fora do plano de anel aromático p-substituído.

Figura 4. Espectro de Infravermelho do tereftalato de potássio



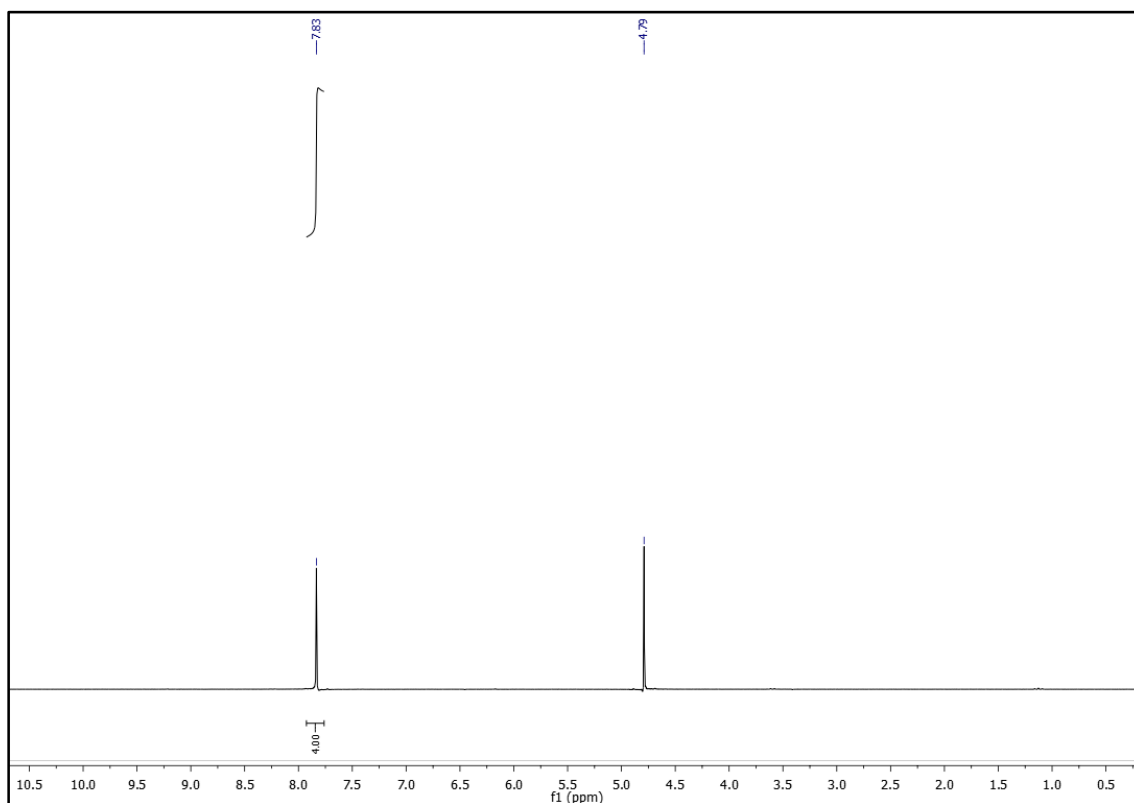
As atribuições de hidrogênio que foram feitas para o tereftalato de potássio basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H . A **Tabela 2** resumem as atribuições feitas para cada átomo de hidrogênio. As atribuições feitas para os hidrogênios obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir

Tabela 2. Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (D_2O) do tereftalato de potássio. Os deslocamentos químicos estão em (ppm)

	C	$\delta (^1\text{H})$ δ (ppm)
	1	-
	2	-
	3	7,83 (s, 4H)

No espectro de RMN ^1H a 200 MHz do tereftalato de potássio (**Figura 5**) foi possível observar apenas um sinal de hidrogênio devido à simetria da molécula. Na região dos aromáticos aparece um singlete com uma integral para quatro hidrogênios de H-3.

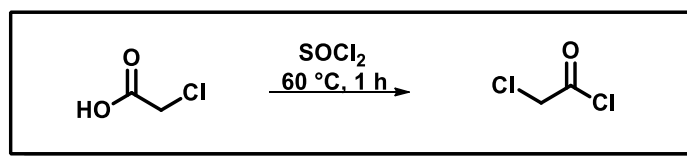
Figura 5. Espectro de RMN ^1H do tereftalato de potássio



5.3.2 Obtenção do cloreto de 2-cloroacetila

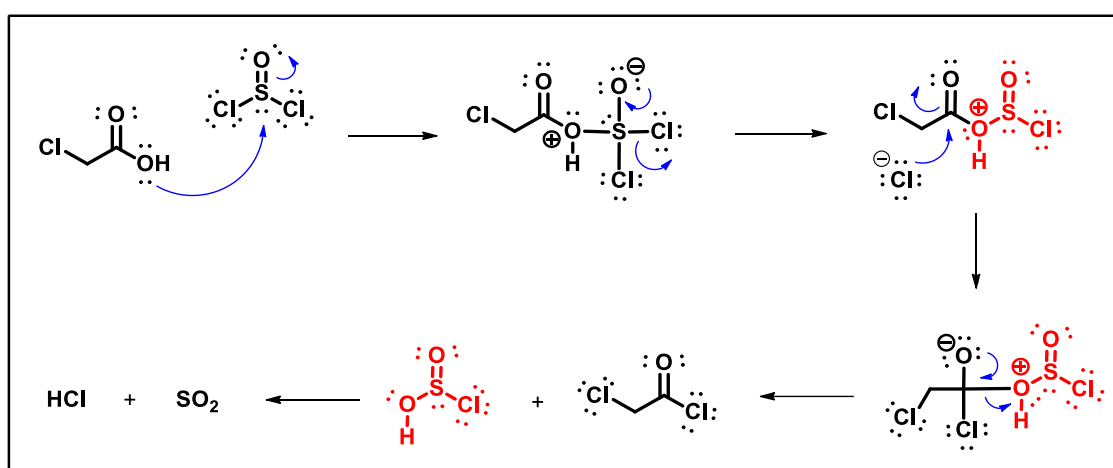
O cloreto de 2-cloroacetila é preparado pelo tratamento do ácido 2-cloroacético com o cloreto de tioníla (SOCl_2) a 70°C durante 1 hora. O mesmo foi usado para a próxima etapa sem purificação (**Esquema 12**).

Esquema 12. Obtenção do cloreto de 2-cloroacetila



No mecanismo da reação (**Esquema 13**), o grupo carboxílico atua como nucleófilo e é adicionado ao átomo de enxofre do cloreto de tioníla, formando uma nova ligação covalente e gerando um intermediário tetraédrico de enxofre. O íon cloreto é expulso do intermediário tetraédrico, regenerando o grupo sulfoníla, o qual é um bom grupo abandonador (em vermelho). O íon cloreto ataca o carbono da carbonila, formando uma nova ligação covalente e gerando um intermediário tetraédrico. O par de elétrons do oxigênio volta para regenerar a ligação da carbonila, formando o cloreto de ácido e expulsando o grupo abandonador que é instável e se decompõem para produzir dióxido de enxofre e ácido clorídrico.

Esquema 13 - Mecanismo da obtenção do cloreto de 2-cloroacetila

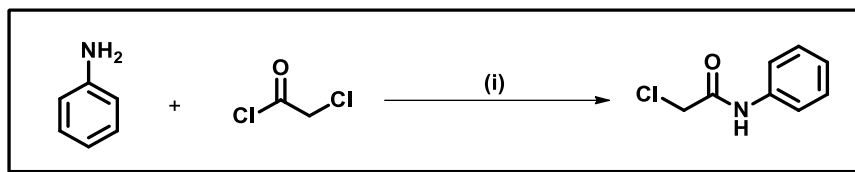


5.3.3 Síntese e Caracterização da 2-cloro-N-fenilacetamida

As amidas podem ser obtidas a partir das reações de aminas com os derivados de ácido carboxílicos como haletos de ácidos, anidridos com os ésteres. A 2-cloro-N-fenilacetamida foi

preparada pela reação de acetilação da anilina com o cloreto de 2-cloroacetila em diclorometano na presença de trietilamina, obtendo um rendimento de 93%, (**Esquema 14**).

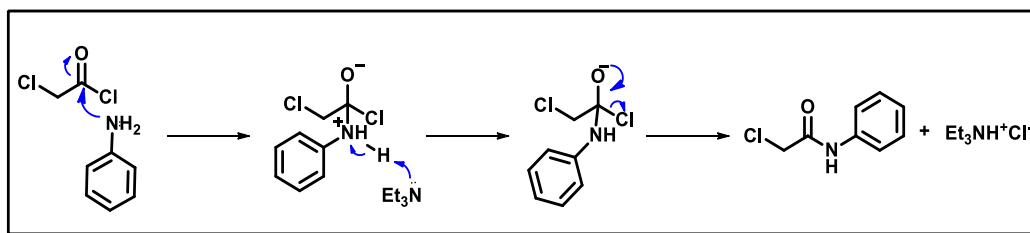
Esquema 14- Reação da obtenção da 2-cloro-N-fenilacetamida



(i) Et_3N , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, t.a., 20 h

No mecanismo da reação (**Esquema 15**), a anilina atua como um nucleófilo e ataca o carbono da carbonila. Ocorre uma formação de uma nova ligação covalente e a formação de um intermediário tetraédrico. A trietilamina captura o hidrogênio e deixando o nitrogênio neutro. O grupo carbonílico é regenerado pela expulsão do íon cloreto, como um grupo de saída, formando a amida, e o íon cloreto é capturado pelo íon trietilamônio, formando o cloridrato de trietilamônio.

Esquema 15 - Mecanismo da reação da formação da 2-cloro-N-fenilacetamida



O composto obtido foi caracterizado pelas técnicas espectroscópicas ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , e por infravermelho.

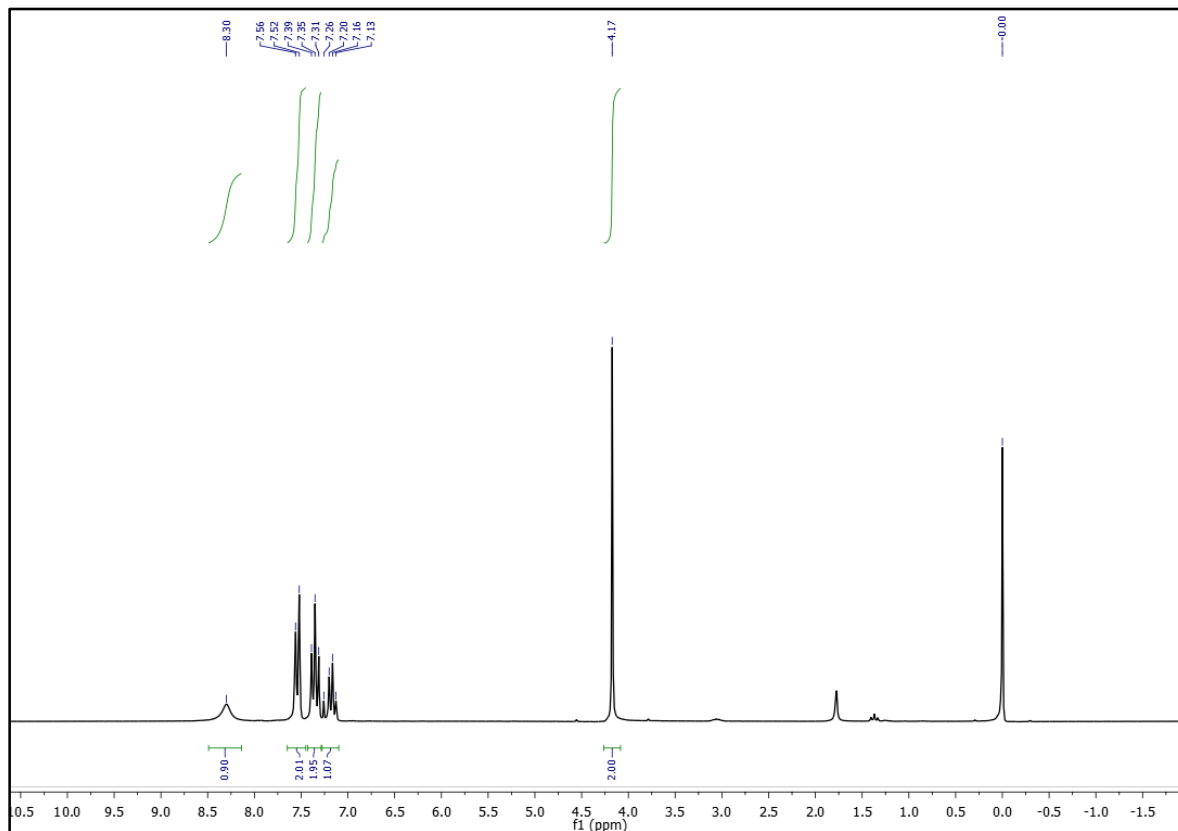
As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto (**5**) basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e RMN ^{13}C (APT). A **Tabela 3** resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:

Tabela 3 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de 2-cloro-N-acetamida. Os deslocamentos químicos estão em (ppm)

	Carbono	δ (^{13}C , ppm)	δ (^1H , ppm)
	1	164,01	-
	2	43,00	4,17
	3	136,77	-
	4, 4'	125,35	7,54 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz)
	5,5'	129,22	7,35 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz)
	6	120,27	7,16 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz)

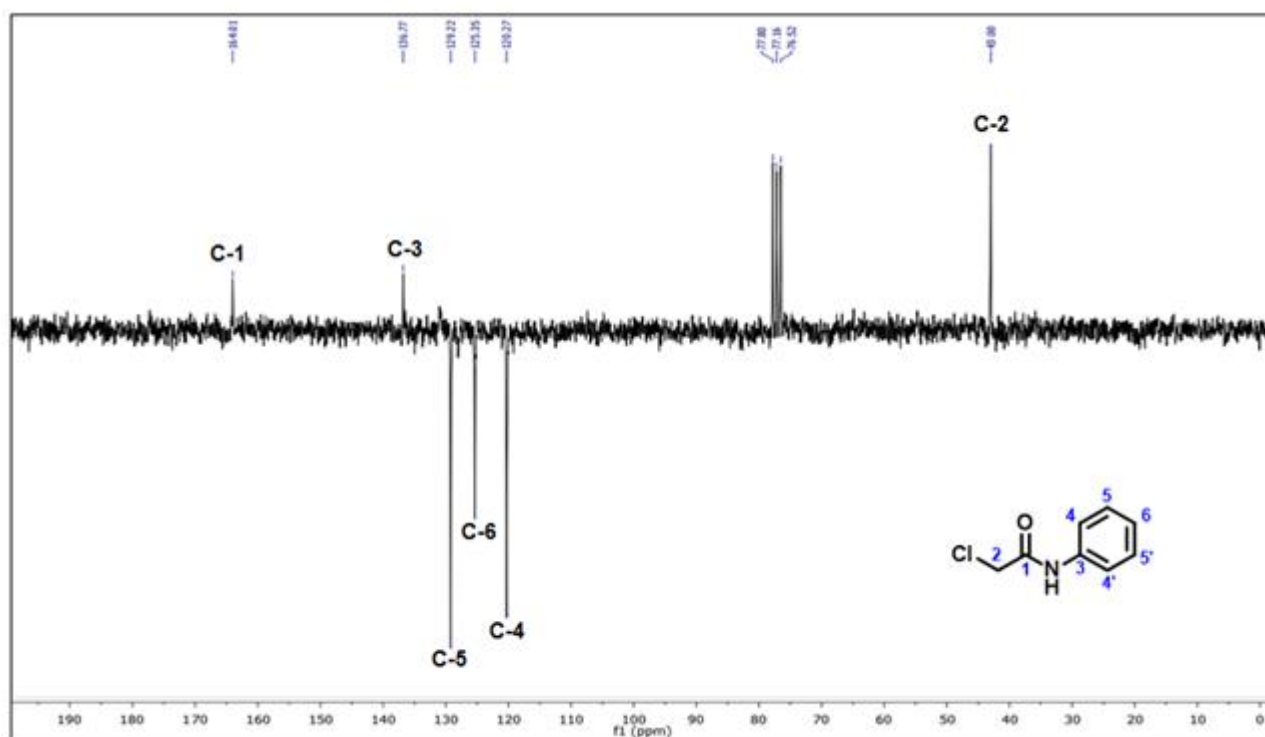
O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de **(5)** (**Figura 6**) mostrou cinco sinais de hidrogênio, onde foi possível observar um intenso singlete na região de alifático com uma integral para dois hidrogênios de H-2, do grupo Cl-CH₂ em δ 4,17 ppm. Na região dos aromáticos, foram encontrados três grupos de sinais, um tripleto para um hidrogênio do H-6 em δ 7,16 ppm, um tripleto para dois hidrogênios do H-5 e 5' em δ 7,35 ppm, e por fim, um duplete para dois hidrogênios do H-4 e 4' em δ 7,54 ppm. Ainda foi possível atribuir um pico para um hidrogênio em 8,30 ppm para o grupo N-H.

Figura 6. Espectro do RMN ^1H do 2-cloro-N-fenilacetamida



O espectro de RMN ^{13}C a 50 MHz (**Figura 7**) mostrou a presença de 6 sinais característicos da 2-cloro-N-fenilacetamida e permitiu reconhecer o padrão de hidrogenação a cada átomo de carbono. Quatros sinais foram associados a carbonos hidrogenados, dos quais três foram atribuídos a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 e um carbono a carbono dihidrogenado de alifático do tipo sp^3 . Os dois sinais restantes corresponderam a carbonos não hidrogenados do tipo sp^2 . Com essas observações, permitiu-se atribuir com segurança o deslocamento químico dos carbonos C-1 e C-3 em δ 164,01 ppm e δ 136,77 ppm respectivamente (**Tabela 3**). Na análise detalhada dos átomos de carbono do anel aromático, foi possível atribuir com relativa precisão os deslocamentos químicos para os carbonos em δ 120,27 ppm de C-4, δ 125,35 ppm de C-6 e δ 129,22 ppm de C-5, ficando assim evidenciado o esqueleto básico dos carbonos aromáticos da amida em estudo, e o carbono em δ 43,00 ppm de C-2 (**Tabela 3**).

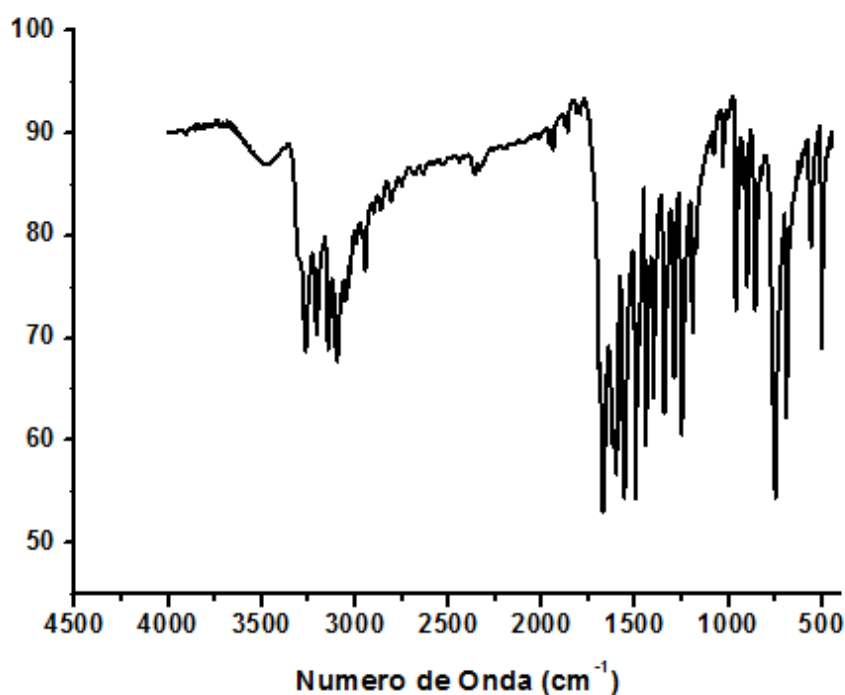
Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C da 2-cloro-N-acetamida



O espectro de infravermelho da 2-cloro-N-fenilacetamida apresentam bandas de absorções que são características para a confirmação de sua formação a partir da reação entre a anilina e o cloreto de 2-cloroacetila. As principais bandas de absorções observadas neste composto são: estiramento de $\text{C}=\text{O}$ de amida secundária, estiramento $\text{N}-\text{H}$ de amida secundária, estiramento de

C=C de anel aromático. No espectro (**Figura 8**) analisado, foi possível identificar um padrão de absorções dos grupos citados acima, o que possibilitou uma fácil interpretação da mesma. A amida secundária apresenta uma absorção do grupo funcional C=O na região de 1672 cm^{-1} . Na região de 3267 cm^{-1} absorção de estiramento de N-H de amidas secundárias. Banda vibracional de dobramento de N-H aparece na região de 1546 cm^{-1} . Absorções de estiramentos de C-H sp^2 do anel aromático na região 3098 a 3049 cm^{-1} . Na região de 2947 cm^{-1} de estiramento de C-H de sp^3 . E absorções de estiramentos de C=C de anéis aromáticos nas regiões de $1600\text{-}1585\text{ cm}^{-1}$.

Figura 8 - Espectro de infravermelho do 2-cloro-N-fenilacetamida

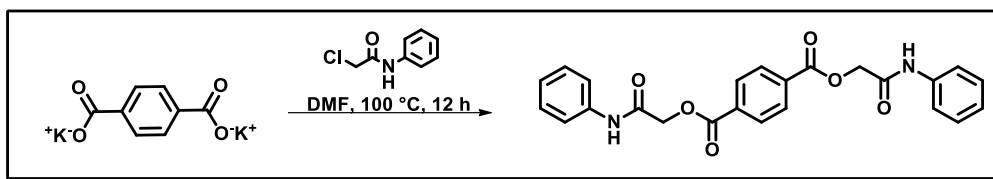


5.4 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO TEREFTALATO DE BIS[(2-OXO-2-(FENILAMINA))]

5.4.1 Síntese e Caracterização do Tereftalato de Bis[(2-oxo-2-(fenilamina)] de Etila

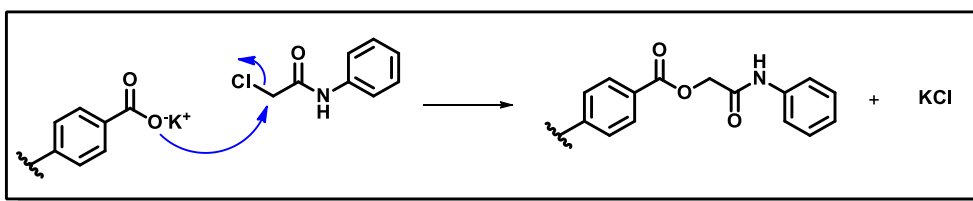
A obtenção do tereftalato de Bis[(2-oxo-2-(fenilamina)] de etila foi obtido pela reação de substituição entre o tereftalato de potássio e a 2-cloro-N-fenilacetamida em DMF a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, obtendo um rendimento de 68% (**Esquema 16**). Esta reação é análoga a síntese de éter de Williamson.

Esquema 16 - Reação da obtenção do Tereftalato de Bis[(2-oxo-2-(fenilamina)] de etila



A reação da obtenção do éster é obtida pela reação de substituição $\text{S}_{\text{N}}2$ (**Esquema 16**) sem a formação de um intermediário, ou seja, apenas em uma única etapa onde o grupo carboxilato do tereftalato de potássio, atuando como nucleófilo ataca por trás o carbono primário ligado ao cloro, formando uma nova ligação, e a ligação carbono-cloro se rompe, e o cloro é expulso na forma de íon. Esta reação ocorre em um solvente aprótico polar, pois o mesmo solvata o cátion (K^+) e deixa o ânion nucleofílico livre (CO_2^-), o que leva a um aumento na velocidade da reação.

Esquema 17 - Mecanismo da obtenção do composto tereftalato de Bis[(2-oxo-2-(fenilamina)] de etila

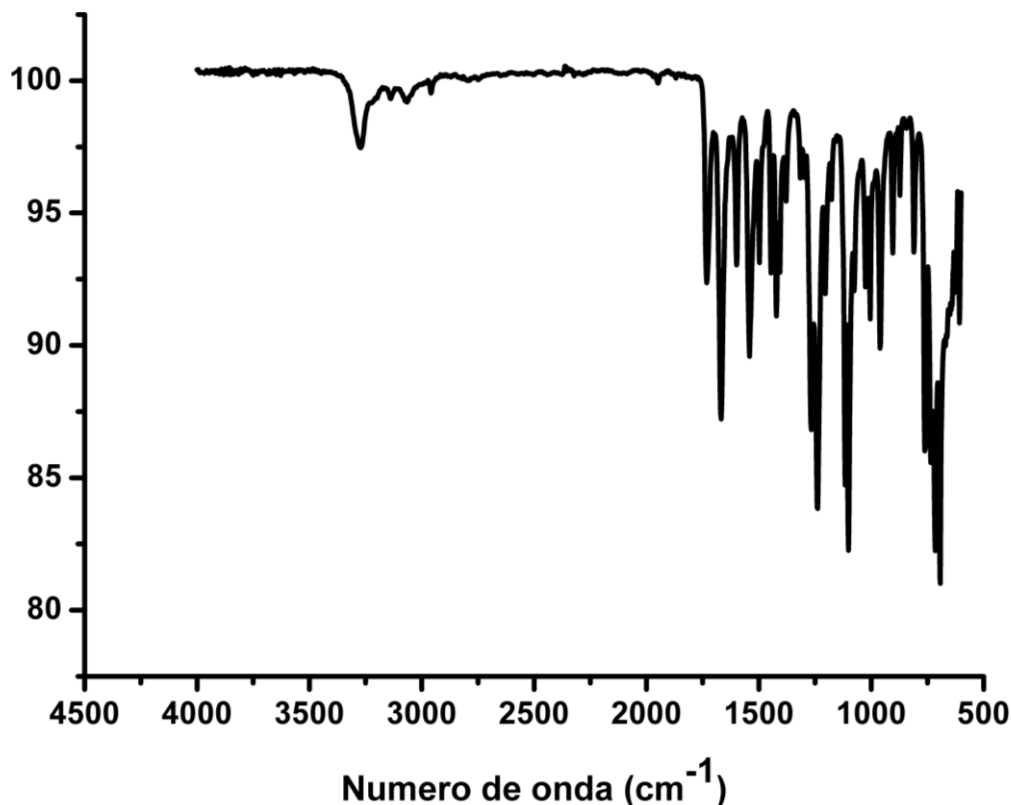


O composto tereftalato de Bis[(2-oxo-2-(fenilamina)] de etila foi caracterizado pelas técnicas de infravermelho e por RMN de ^1H , obtido em $\text{DMSO-}d_6$ (60 MHz).

No espectro de infravermelho, o composto apresenta bandas de absorções na região de infravermelho que são características para a elucidação de sua estrutura e a confirmação de sua formação a partir da reação entre o sal tereftalato e a 2-cloro-N-fenilacetamida. As principais bandas de absorções observadas nestes compostos são: estiramento C=O de éster, estiramento C=O de amidas secundárias, estiramento N-H de amida secundária, estiramento C-O e bandas vibracionais de C=C de anéis aromáticos. Em todo o espectro (**Figura 9**) analisado, foi possível identificar um padrão de absorção dos grupos citados acima, o que possibilitou uma fácil interpretação dos mesmos. O composto em estudo apresenta duas características mais marcantes nos espectros de um éster que são as absorções do grupo funcional C=O forte que aparece na região de 1732 cm^{-1} , e as bandas de estiramento C-O , que aparecem entre $1238\text{--}1101\text{ cm}^{-1}$. As amidas secundárias apresentam absorções do grupo funcional C=O na região de 1668 cm^{-1} . Na região de 3267 cm^{-1} , são bandas de absorções de estiramento de N-H de amidas secundárias. Bandas vibracionais de dobramento de N-H aparecem na região 1441 cm^{-1} . Absorções de estiramentos de

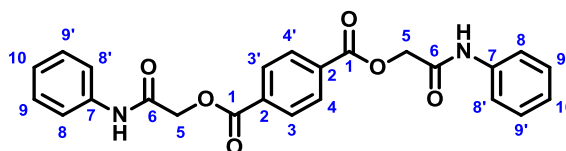
C=C de anéis aromáticos nas regiões de 1598 e 1446 cm^{-1} . Na região de 3064 cm^{-1} ocorrem os estiramentos C-H sp^2 e na região de 2958 cm^{-1} estiramentos C-H sp^3 .

Figura 9. Espectro de infravermelho do Tereftalato de Bis[(2-oxo-2-(fenilamina)] de etila (6)



As atribuições de hidrogênio feitas para o composto (6) basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H . As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:

Figura 10. Composto derivado do ácido tereftálico



O espectro de RMN ^1H a 60 MHz de (6) (**Figura 10**) mostrou quatro sinais de hidrogênio, onde foi possível observar um intenso singlete na região dos alifáticos com uma integral para quatro hidrogênios de H-5 do grupo O-CH₂ em δ 4,99 ppm. Na região dos aromáticos, foram encontrados quatro grupos de sinais, um tripeto para dois hidrogênios do H-10 em δ 7,07 ppm, um tripeto para quatro hidrogênios do H-9 em δ 7,33 ppm, um dupeto para quatro hidrogênios de H-8 em δ 7,60

ppm e um singlete para quatro hidrogênios do H-3, 3', 4 e 4' em δ 8,21 ppm. Ainda foi possível atribuir um singlete para dois hidrogênios em 10,28 ppm para no grupo N-H (Tabela 4).

Figura 11. Espectro de RMN ^1H do Tereftalato de bis[(2-oxo-2-(fenilamina)] de etila

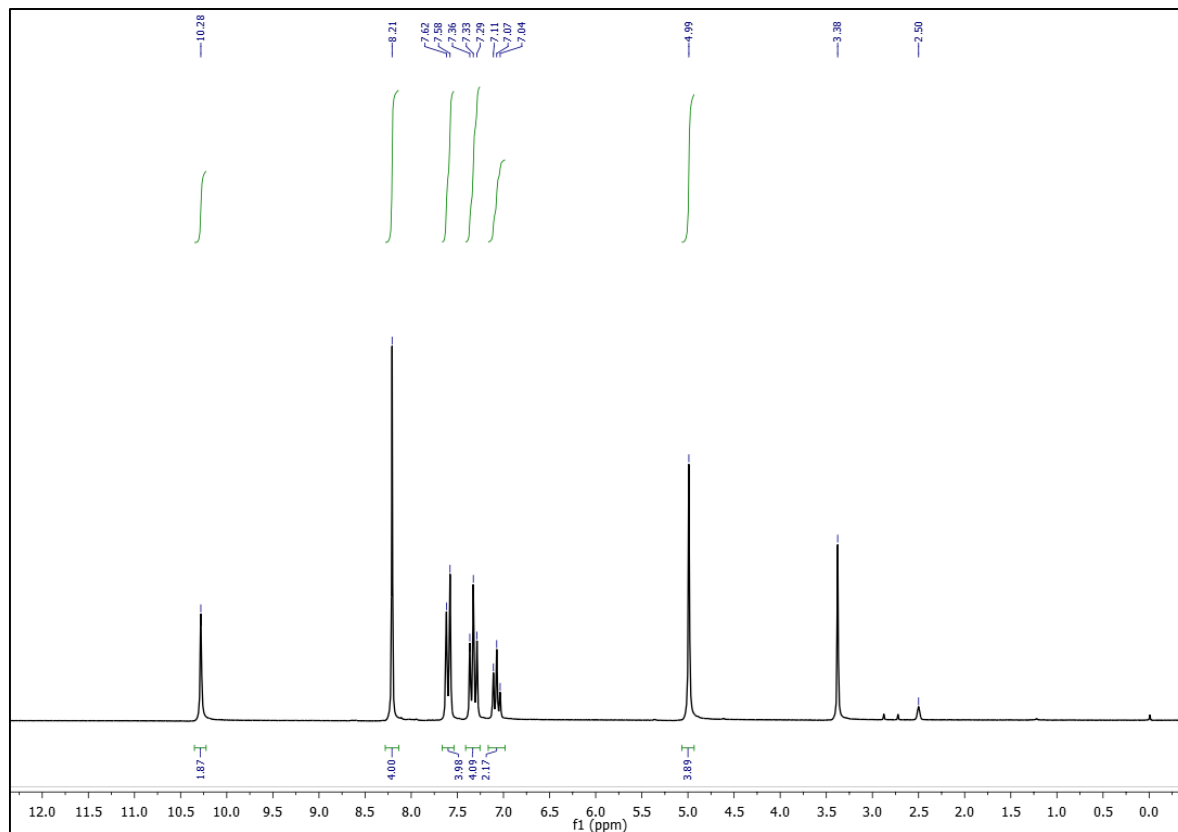


Tabela 4. Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (DMSO) do tereftalato de Bis[(2-oxo-2(fenilamina)] de etila. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono	δ (^1H) δ (ppm)
1	-
2	-
3,3'	8,21 (s, 4H)
4, 4'	8,21 (s, 4H)
5	4,99 (s, 4H)
6	-
7	-
8,8'	7,60 (d, 4H)
9,9'	7,33 (t, 4H)
10	7,07 (t, 2H)
	10,28 (s, 2H, N-H)

5.5 ESTUDO DO TEREFTALATO DE BIS[(2-OXO-2(FENILAMINA)] DE ETILA POR CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARREDURA (DSC)

A calorimetria diferencial de varredura (DSC) é aquela que acompanha as mudanças do calor na amostra, durante o aquecimento ou resfriamento, em relação a um material de referência inerte. Dependendo do modo pelo qual se mede o calor absorvido ou liberado a partir da amostra, pode-se definir dois tipos de equipamentos DSC, um por compensação da potência e DSC por fluxo de calor. (BANNACH *et al* 2011).

Figura 12. Termograma obtido por DSC do tereftalato de bis[(2-oxo-2(fenilamina)] de etila

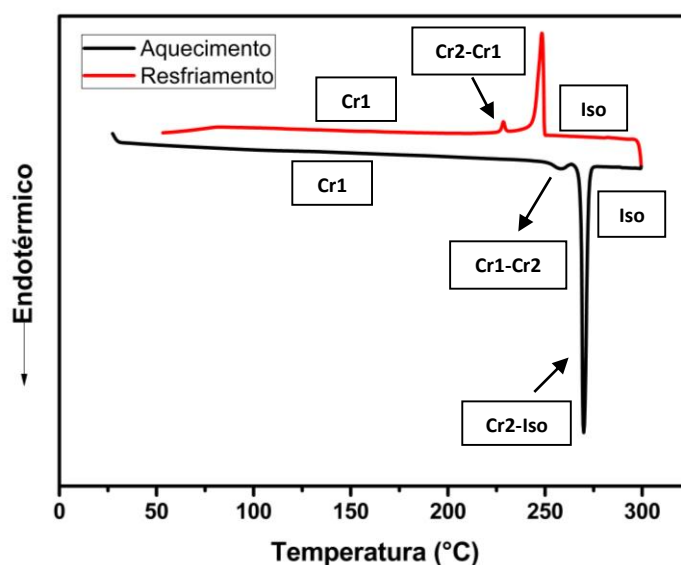


Tabela 5. Comportamento térmico do Tereftalato de bis(2-oxo-2-(fenilamina)) (6) por DSC

Composto	Transições de fase ^a	
	T °C/($\Delta H/kJ.mol^{-1}$)	T °C/($\Delta H/kJ.mol^{-1}$)
	Aquecimento	Resfriamento
(6)	Cr1 262,23 (3,17) Cr2 272,32 (104,8) Iso	Iso 241,69 (47,8) Cr2 228,96 (1,56) Cr1

^a Transições de fases do PET-A1 obtidas por DSC a uma taxa de 10°C/min no primeiro ciclo. Cr1: Cristal 1, Cr2: Cristal 2 e Iso: líquido isotrópico.

A análise de DSC mostra que há duas transições, onde os dois picos menores tanto para o aquecimento quanto para o resfriamento é uma possível indicação de rearranjo dos cristais. Pode-se observar que no aquecimento há uma transição do tipo cristal-cristal, envolvendo uma pequena quantidade de energia (3,17 kJmol⁻¹) que é bem menor que a transição de fusão do composto (104,8 kJmol⁻¹). Já no resfriamento também pode-se observar as transições do tipo cristal-cristal.

5.6 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA

Os resultados do ensaio biológico dos compostos **2**, **5** e **6** para avaliação da CIM sobre leveduras e bactérias estão registrados na **Tabela 6**. Dentre as substâncias testadas, todas apresentaram inibição sobre o crescimento das cepas de leveduras, mas as bactérias apresentaram resistência às substâncias **2**, **5** e **6**.

As substâncias (2) e (6), ambas na concentração de 512 µg/mL/CIM produziram inibição sobre o crescimento das seis (100%) das cepas de *Candida*. Mas o melhor resultado foi observado com a substância (5), pois na concentração de 256 µg/mL/CIM inibiu o crescimento das seis (100 %) cepas do gênero *Candida*.

As substâncias (2)/CIM 512 µg/mL , (5)/256 µg/mL e (6)/512 µg/mL podem ser considerados de ótima atividade conforme os critérios estabelecidos na literatura (HOLETZ et al., 2002; SARTORATTO et al., 2004; HOUGHTON et al., 2007).

Tabela 6. Resultados da avaliação da CIM (µg/mL) dos compostos (2), (5) e (6) - Técnica de microdiluição

Micro-organismos/CIM (µg/mL)									
Produtos (µg/mL)	<i>S. aureus</i> ATCC- 25923	<i>S. epidermidis</i> ATCC- 12228	<i>P. aeruginosa</i> ATCC- 9027	<i>C. albicans</i> ATCC - 60193	<i>C. albicans</i> LM- 111	<i>C. tropicalis</i> ATCC - 13803	<i>C. tropicalis</i> LM - 36	<i>C. parapsilosis</i> . LM- 4	<i>C. parapsilosis</i> LM- 9
(2)	+	+	+	512	512	512	512	512	512
(5)	+	+	+	256	256	256	256	256	256
(6)	+	+	+	512	512	512	512	512	512
Micro-organismo	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Meio de cultura	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nistatina	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(+) Presença do crescimento microbiano (-) Ausência do crescimento microbiano

5.7 AVALIAÇÃO IN SILICO

As substâncias sintetizadas por meio de uma abordagem *in silico* foram submetidas a uma avaliação de potencialidade teórica como candidatos a novos fármacos. Os parâmetros da regra de Lipinski (LIPINSKI et al, 1997, 2004), a área de superfície polar topológica (TPSA), a solubilidade

aquosa (LogS), *drug-likenes* e *drug-score*. Para a avaliação desses parâmetros, foram usados os programas totalmente gratuitos: o Osiris Property Explorer, disponível online (<http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>) e o DataWarrior, disponível para o download (<http://www.openmolecules.org/datawarrior/download.html>). A percentagem de absorção (%ABS) foi calculado pela expressão: $\%ABS = 109 - [0,345 \times TPSA]$ de acordo com ZHAO et al (2002). Os cálculos podem ser observados na **Tabela 7**.

Tabela 7. Estudo in silico dos compostos (2), (5) e (6)

Composto	Parâmetros de Lipinski				Violação	TPSA	%ABS	LogS	<i>Drug-likeness</i>	<i>Drug-score</i>
	ALH	DLH	MM	miLogP						
(2)	4	0	164,12	-2,20	0	80,26	81,31	-1,64	-6,24	0,48
(5)	2	1	169,61	1,72	0	29,10	98,96	-2,36	-0,71	0,14
(6)	8	2	432,43	3,89	0	110,81	70,77	-4,45	-1,01	0,41

ALH: Aceptores de ligações de hidrogênio; DLH: doadores de ligações de hidrogênios, MM: massa molar, miLogP: lipofilicidade, TPSA: do inglês, área de superfície polar topográfica, %ABS percentagem de absorção, logS: solubilidade.

Os resultados obtidos a partir da abordagem *in silico*, sugere que esse composto deve apresentar uma boa permeabilidade na membrana celular e uma boa absorção após a administração. Para que os compostos tenham uma probabilidade de serem absorvidos, os seus valores de lipofilicidade (miLogP) não devem ser menores que 5. Os compostos apresentaram valor de -2,20 a 3,89; mostrando que ele pode ser absorvido e penetrar em membranas biológicas. A %ABS mostra que os compostos apresentam uma absorção moderada, com valores de 70,77 a 98,96%. A solubilidade em água de uma substância afeta nas suas características de distribuição e absorção. O valor de LogS deve ser maior que -4. O composto final apresentou o valor de até -4,45 e com isso a solubilidade do composto é comprometida. Já na avaliação de *drug-likeness* mostra a comparação dos compostos investigados através de fragmentos e/ou propriedades físicas parecidas com as dos fármacos mais conhecidos, onde devem apresentar valores positivos. Os valores obtidos nesse estudo estão entre -6,24 a -1,01. Os valores de *drug-score* variam entre 0 e 1 e indicam o potencial de um composto virar um fármaco. Os valores obtidos a partir dessa abordagem ficaram entre 0,14 e 0,48.

6. CONCLUSÃO

Podemos observar que, neste trabalho o desenvolvimento do derivado ácido tereftálico (**6**), utilizando as garrafas PET como matéria-prima, foi obtido com sucesso, de forma que a rota sintética na preparação dos compostos foi simples, eficaz, com rendimentos satisfatórios e de baixo custo. Os compostos foram todos caracterizados pelas técnicas espectroscópicas de infravermelho e RMN ^1H , possibilitando as suas confirmações. Na investigação *in silico*, os compostos apresentaram potencialidade de ter uma boa permeabilidade na membrana e na absorção, e nenhum dos compostos sintetizados (2, 5 e 6) infringiram as regras de Lipinski. Os mesmos possuem uma moderada solubilidade e, enquanto *drug score*, que combina diferentes parâmetros para indicar o potencial como nova droga, sugere que o composto final avaliado é candidato a bom fármaco.

E a partir dos dados da avaliação biológica dos mesmos, pode-se identificar a potencialidade antifúngica dos compostos, mas o mesmo não pode ser constatado frente a atividade antibacteriana.

6.1 Perspectivas

- Sintetizar uma nova série de compostos derivados do ácido tereftálico;
- Realizar a avaliação antimicrobiana;
- Realizar estudos termoanalítico e cinético dos derivados do ácido tereftálico, através dos processos de decomposição térmica a partir de curvas termogravimétricas e determinar a possível ordem de estabilidade.

REFERÊNCIAS

ABIPET - Associação Brasileira da indústria do PET, 2013.

ALVES, J. O., ZHUO, C., LEVENDIS, Y. A., TENÓRIO, J. A. S.; **Síntese de nanomateriais utilizando garrafas PET pós-consumo como matéria-prima.** *Tecnol. Metal. Mater. Miner.*, 9: 59, 2012.

ANTUNES, R. M. P.; LIMA, E. O.; PEREIRA, M. S. V.; CAMARA, C. A.; ARRUDA, T. A.; CATÃO, R. M. R.; BARBOSA, T. P.; NUNES, X. P.; DIAS, C. S.; SILVA, T. M. S. Atividade antimicrobiana “in vitro” e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de fitoconstituintes e produtos sintéticos sobre bactérias e fungos leveduriformes. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.16, n. 4, p. 517-524, 2006.

BANNACH, G.; PERPÉTUO, G. L. **Efeitos da história térmica nas propriedades do polímero pet: um experimento para ensino de análise térmica**, *Quim. Nova*, Vol. 34, n. 10, p. 1825-1829, 2011.

CEMPRE - Compromisso Empresarial para Reciclagem. *Reciclagem & Negócios - plástico granulado*, 1998.

CLELAND, R.; SQUIRES, E. Evaluation of new antimicrobials “in vitro” and in experimental animal infections. In: LORIAN, V. M. D. **Antibiotics in Laboratory Medicine**. Willians & Wilkins, p. 739-788, 1991.

DI SOUZA, L., TORRES, M. C. M., FILHO, A. C. R.; **Despolimerização do poli (tereftalato de etileno) - PET: efeitos de tensoativos e excesso de solução alcalina.** *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, 18: 334, 2008.

DUFFY, C. F.; POWER, R. F.; *Anais da Academia Brasileira de Ciências* **1999**, 71, 207.

FREIRE, I.C.M.; PÉREZ, A. L. A. L.; CARDOSO, A.M.R.; MARIZ, B.A.L.A.; ALMEIDA, L.F.D.; CAVALCANTI, Y.W.; PADILHA, W.W.N. Atividade antibacteriana de Óleos Essenciais sobre *Streptococcus mutans* e *Staphylococcus aureus*. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v.16 n.2, 2014.

HADACEK, F. GREGER, H. Testing of antifungal natural products: methodologies, comparatibility of results and assay choice. **Phytochemical Analyses**, v. 11, p. 137-147, 2000.

HOLETZ, F.B.; HOMES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 7, p. 1027-1031, 2002.

HONG, C.S.; YOU, Y. S. **Synthesis, crystal structures and magnetic properties of Cu(II) compounds bridged by the terephthalate ligand and hydrogen bonds**, Polyhedron 23 , 2004.

HOUGHTON, P. J.; HOWES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. Uses and abuses of *in vitro* tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant. **Journal of Etnopharmacology**, v.110, p.391-400, 2007.

KARAGIANNIDIS, P. G., STERGIOU, A. C., KARAYANNIDIS, G. P.; *Study of crystallinity and thermomechanical analysis of annealed poly(ethylene terephthalate) films*. *European Polymer Journal*, 44: 1475, 2008.

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings*. *Adv. Drug. Deliver. Rev.*, v. 23, p. 3-25, 1997.

LIPINSKI, C. A. *Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution*. *Drug. Discov. Today*, v. 1, n. 4, p. 337-341, 2004.

LORIAN, V.; *Antibiotics in Laboratory Medicine*, Baltimore, Williams & Wilkins, **1986**, 1259.

MADIGAN, M.; MARTINKO, J.; *The Bacteria*. In: *BROCK – Biology of Microorganisms*, p. 718-814, New Jersey, Prantice Hall **2004**.

MADIGAN, M.; MARTINKO, J.; *The Bacteria*. In: *BROCK – Biology of Microorganisms*, p. 718-814, New Jersey, Prantice Hall **2004**.

MURRAY, P. R.; *Medical Microbiology in Oral Microbiology*; Missouri, Mosby **1994**, 381-393.

MURUGAN, A. S.; NOELSON, E. R. A.; ANNARAJ, J. **Review Solvent dependent Colorimetric, Ratiometric dual sensor for copper and fluoride ions: Real sample analysis, Cytotoxicity and Computational Studies**, *Inorganica Chimica Acta*, 2016.

NASCIMENTO, P. F. C.; NASCIMENTO, A. C.; RODRIGUES, C. S.; ANTONIOLLI, A. R.; SANTOS, M. P. O.; JÚNIOR, A. M. B., TRINDADE, R. C. *Atividade antimicrobiana dos óleos*

essenciais: uma abordagem multifatorial dos métodos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 108-113, 2007.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS-NCCLS. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 7 ed. Villanova. PA: NCCLS, 2000.

OTHMAN, A. A.; KIHIL, M.; AMARA, S. *Review 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agentes*, Arabian Journal of Chemistry, 2014.

PEREIRA, F. O.; MENDES, J. M.; LIMA, I. O.; MOTA, K. S. L.; OLIVEIRA, W. A.; LIMA, E. O. Antifungal activity of geraniol and citronellol, two monoterpenes alcohols, against *Trichophyton rubrum* involves inhibition of ergosterol biosynthesis. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, n. 2, p.

ROMÃO, W.; SPINACÉ, M.A.S.; DE PAOLI, M.A.; **Poli(tereftalato de etileno), pet: uma revisão sobre os processos de síntese, mecanismos de degradação e sua reciclagem**. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, 19: 121, 2009.

SARTORATTO, A.; MACHADO, A. L. M.; DELARMELINA, C.; FIGUEIRA, G. M.; DUARTE, M. C. T.; REHDER, V. L. G.; *Brazilian Journal of Microbiology* **2004**, 35, 275.

SILVA, C. T. *Avaliação de metodologia de obtenção do ácido tereftálico via reciclagem química do pet*. 2012, 96p. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Programa de Pós Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos.

SPYCHAJ, T.; Handbook of Thermoplastic Polymers: Homopolymers, Copolymers, Blends, and Composites. Edited by Stoyko Fakirov; Chapter 27, Chemical Recycling of PET: Methods and Products.

SOUZA, J. K. D. *Síntese de catalisadores utilizando garrafa pet para a produção de biodiesel*, 2012. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal da Paraíba, Programa de Pós-Graduação em Química.

ZHAO, M.Y.; ABRAHAM, M.H.; LE, J.; HERSEY, A.; LUSCOMBE, C.N.; BECK, G.; SHERBORNE, B.; *Rate-limited steps of human oralabsorption and QSAR studies*. *Pharm. Res.* 2002, 19, 1446–1457.